



⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 31 263 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 J 1/03
A 61 J 3/00
A 61 L 15/44
B 65 D 75/34

⑲ Aktenzeichen: 198 31 263.6
⑳ Anmeldetag: 11. 7. 1998
㉑ Offenlegungstag: 13. 1. 2000

DE 198 31 263 A 1

⑦① Anmelder:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567
Neuwied, DE

⑦④ Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

⑦② Erfinder:
Schäfer, Wolfgang, Dipl.-Ing., 53757 Sankt
Augustin, DE; Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf,
DE; Hanshermann, Franke, Dr., 56566 Neuwied, DE

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
DE 196 19 045 C1
DE 297 19 070 U1
US 47 36 849

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Darreichungsform

⑤⑦ Eine Darreichungsform für medizinische Wirkstoffe in Blisterform ist dadurch gekennzeichnet, daß sie nebeneinander ein transdermales therapeutisches System und mindestens eine einzeldosierte Wirkstoffform enthält.

DE 198 31 263 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Darreichungsform für medizinische Wirkstoffe in Blisterform, die eine simultane Verabreichung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) und mindestens eines einzeldosierten Wirkstoffs ermöglicht.

In der Hormon-Replacement-Therapie ist es üblich, die Gabe des Basis-Hormons zum Vermeiden von Nebenwirkungen mit der Gabe eines weiteren Hormons zu kombinieren. Dies trifft z. B. für die Oestradiol-Applikation zu, die mit Gestagengabe erfolgt. Da eine langandauernde, kontinuierliche Gabe des Basishormons angestrebt wird, hat sich die Applikationsform des transdermalen therapeutischen Systems (TTS) bewährt, bei dem der Wirkstoff in kontrollierter Weise über eine definierte Kontaktfläche eines Wirkstoffreservoirs an die Haut abgegeben wird. Vorzugsweise ist das System haftklebend. Ist die diskontinuierliche Begleitmedikation mittels eines weiteren Hormons erwünscht, so erfolgt dies in der Regel in Tablettenform. Die Tabletten sind meist separat bevorratet und können nur schwer dem zeitlichen Ablauf der Applikation entsprechend gehandhabt werden. Damit ist diese Art der Darreichungsformen der Compliance der Patienten äußerst abträglich.

Es war daher Aufgabe der Erfindung, aus Compliance-Gründen für die simultane Verabreichung von medizinischen Wirkstoffen über die transdermale und nicht-transdermale Route eine geeignete verpackungstechnische Maßnahme zu schaffen. Damit sollte sichergestellt werden, daß der Patient durch entsprechende Verpackungsgestaltung eine Hilfestellung bekommt, die zeitlich definierte Einzeldosis-Einnahme nach Möglichkeit zu realisieren.

Die Lösung der Aufgabe wurde nun darin gefunden, daß eine Blisterform neben dem TTS mindestens eine einzeldosierte Wirkstoffform enthält. Das TTS ist in einem Blister einzeln verpackt, kann aber auch anderweitig auf der Darreichungsform fixiert sein, wie beispielsweise mittels der haftklebenden Kontaktfläche. Auch für die einzeldosierte Wirkstoffform, die vorzugsweise eine Tablette darstellt, ist die Unterbringung in einem Blister die Methode der Wahl, wobei natürlich auch andere Befestigungsmechanismen denkbar sind.

Zur längerdauernden Applikation hat sich das Aneinanderfügen mehrerer Blisterformen als vorteilhaft erwiesen. Dies bedeutet für den Patienten, daß sein Applikationsschema über Wochen exakt in eindeutiger Weise festgelegt ist. In der Serie von Blisterformen können durchaus auch solche enthalten sein, die keine einzeldosierte Wirkstoffform aufweisen, wenn es therapeutische Gründe gebieten.

Die einzeldosierte Wirkstoffform ist in der Regel für eine nicht-transdermale Applikation ausgelegt. Andernfalls muß dafür Sorge getragen werden, daß eine bolusartige Freisetzung gewährleistet ist. Neben oder anstelle von systemischen Wirkstoffen kann die einzeldosierte Wirkstoffform auch Zubereitungen zur topischen Vor- und/oder Nachbehandlung der TTS-Applikationsfläche enthalten. Diese Zubereitungen können beispielsweise die Hautdurchlässigkeit für den Wirkstoff aus dem TTS verbessern oder schädliche Hautveränderungen nach der Applikation des TTS verhindern oder gar rückgängig machen. Nicht zuletzt kann die einzeldosierte Wirkstoffform auch einen oder mehrere Wirkstoffe des TTS enthalten, um die Lagtime des TTS zu überbrücken oder einen zirkadian erforderlichen Plasmazusatzpeak zu erzeugen.

Das nachfolgende Beispiel, illustriert durch Fig. 1, faßt die Compliance-sicheren Aspekte der neuen Darreichungsform mit Hilfe einer aus acht TTS 1 bis 8 zusammengefügten Einheit zusammen, die für einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen vorgesehen ist. Mit 9 sind die einzeldosierten Wirkstoffformen gekennzeichnet, wobei 1-4 keine solchen enthalten.

Die folgende Tabelle spiegelt den Applikationsverlauf für eine Oestrogen-Gestagen-Behandlung wieder:

| | Nr. der Blisterform | Tragdauer der Blisterform |
|--|---------------------|---------------------------|
| Oes-Behandlung <u>ohne</u> Gestagen-Gabe | Blister Nr. 1 | 1., 2., 3. Tag |
| | Blister Nr. 2 | 4., 5., 6., 7. Tag |
| | Blister Nr. 3 | 8., 9., 10. Tag |
| | Blister Nr. 4 | 11., 12., 13., 14. Tag |
| Oes-Behandlung in Kombination <u>mit</u> Gestagen-Gabe in Tablettenform | Blister Nr. 5 | 15., 16., 17. Tag |
| | Blister Nr. 6 | 18., 19., 20., 21. Tag |
| | Blister Nr. 7 | 22., 23., 24. Tag |
| | Blister Nr. 8 | 25., 26., 27., 28. Tag |

Nach einer Gestagen-freien Behandlungsdauer von 14 Tagen erfolgt in den letzten beiden Wochen für jeden Tag der TTS-Applikation (alternierend drei und vier Tage) die Bereitstellung einer Gestagen-Gabe.

Wie das Beispiel erläutert, stellt die Erfindung ein sicheres Mittel zur Verfügung, um die Compliance der Patienten bei der TTS-Applikation mit einer zusätzlichen einzeldosierten Wirkstoffform nachhaltig zu verbessern.

Zur Erhöhung der Compliance können mehrere Blisterformen aneinandergefügt oder die einzelnen Blister in der gewünschten Reihenfolge der Nutzung gekennzeichnet sein.

DE 198 31 263 A 1

Patentansprüche

1. Darreichungsform für medizinische Wirkstoffe in Blisterform, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie nebeneinander ein transdermales therapeutisches System und mindestens eine einzeldosierte Wirkstoffform enthält.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Compliance mehrere Blisterformen aneinandergefügt sind. 5
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Compliance die einzelnen Blister in der gewünschten Reihenfolge der Nutzung gekennzeichnet sind.
4. Darreichungsform nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß auch Blisterformen ohne zusätzliche einzeldosierte Wirkstoffformen enthalten sein können. 10
5. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die einzeldosierte Wirkstoffform zu einer nicht-transdermalen Applikation des Wirkstoffs bestimmt ist.
6. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die einzeldosierte Wirkstoffform Zubereitungen zur topischen Vor- und/oder Nachbehandlung der TTS-Applikation enthält.
7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die einzeldosierten Wirkstoffformen einen oder mehrere der über das TTS applizierten Wirkstoffe enthält. 15

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

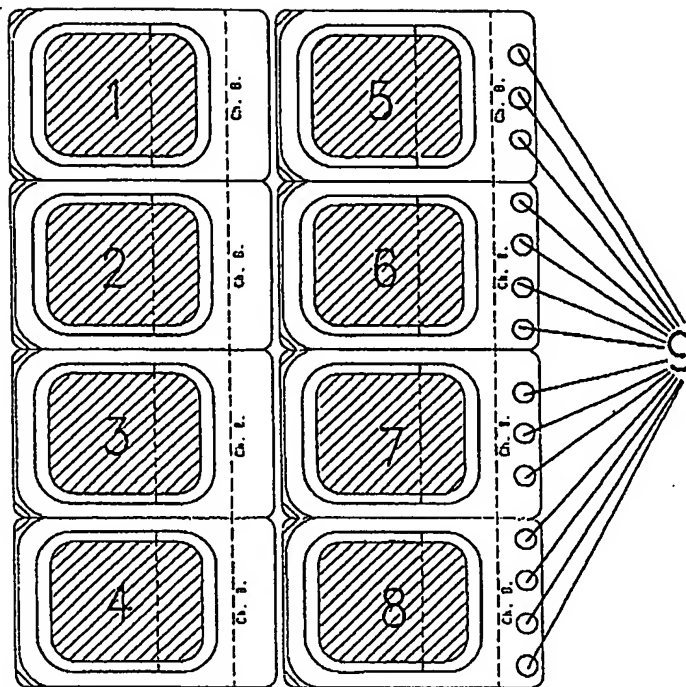


FIG. 1